

DANIELA SOFIA PIRES DA SILVA

Artigo de Revisão Bibliográfica

LÍQUEN ESCLEROSO VULVAR E AS SUAS REPERCUSSÕES NA SAÚDE DA MULHER

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina,
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

ORIENTADOR: Dra. Cláudia Margarida Nascimento
Marques,

Médica especialista em Ginecologia e Obstetrícia,

Assistente Hospitalar Graduado do CHP-MJD,

Professora Auxiliar Convidada de
Ginecologia/Obstetrícia na Maternidade Júlio Dinis,
CHP

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar,

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313,
Porto

CO-ORIENTADOR: Dr. Pedro Vieira Baptista,

Médico Especialista em Ginecologia e Obstetrícia,

Assistente Hospitalar do Hospital de São João

CONTEÚDO

- I. RESUMO
- II. ABSTRACT
- III. INTRODUÇÃO
 - a. Objetivos
 - b. Métodos
- IV. COMPLICAÇÕES DO LÍQUEN ESCLEROSO
 - a. Infecção secundária
 - b. Alterações anatômicas
 - c. Problemas psicossociais, sexuais e qualidade de vida
 - d. Malignização
 - e. Condições associadas
 - f. Considerações obstétricas
- V. PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO
- VI. CONCLUSÃO
- VII. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS
- VIII. LISTA DE ABREVIATURAS
- IX. AGRADECIMENTOS
- X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Artigo de Revisão Bibliográfica

LÍQUEN ESCLEROSO VULVAR E AS SUAS REPERCUSSÕES NA SAÚDE DA MULHER

Daniela Pires da Silva; Cláudia Nascimento Marques; Pedro Vieira-Baptista

I. RESUMO

O líquen escleroso é uma doença inflamatória crônica da pele, de etiologia mal esclarecida. Pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em mulheres na pós-menopausa. Apesar de ser uma das condições mais frequentemente tratadas em consultas específicas de patologia vulvar, a verdadeira prevalência é desconhecida e provavelmente subestimada. O diagnóstico é essencialmente clínico, com confirmação histopatológica em determinados casos.

Esta doença está associada a complicações, tornando-se debilitante e com repercussões negativas significativas na saúde da mulher. Em doentes sintomáticas, pode provocar prurido severo, dor vulvar crônica, disúria, alterações miccionais, dispareunia e disfunção sexual significativa. Podem surgir alterações significativas da arquitetura vulvar, incluindo a coalescência dos pequenos lábios, estenose do intróito e atingimento do clítoris com edema, fimose ou pseudoquistos esmegmáticos. Por outro lado, esta patologia reúne condições que predispõem a infecção e ainda acarreta risco de malignização. Assim sendo, depreende-se que as consequências da doença vão para além da saúde física, destacando-se o impacto psicológico, que pode ser importante.

O tratamento médico conduz ao alívio sintomático na maioria das doentes, ainda que a sua eficácia em prevenir as sequelas a longo prazo esteja por esclarecer.

Esta revisão foca-se nas complicações do LE e nas suas consequências, considerando a terapêutica e em que medida pode ser eficaz para a sua melhoria ou resolução. Pretende-se sublinhar a importância do diagnóstico precoce, seguimento e tratamento adequados desta patologia frequentemente esquecida, de forma a melhorar a qualidade de vida destas doentes.

PALAVRAS-CHAVE

Líquen escleroso; vulva; dermatose vulvar; disfunção sexual; dispareunia; prurido; cancro da vulva; dor vulvar crónica

II. ABSTRACT

Lichen sclerosus is a chronic inflammatory skin disease, whose etiology is poorly understood. It can occur at any age, but is more common in postmenopausal women. Despite being one of the most frequently treated conditions in specific consultation for vulvar pathology, the true prevalence is unknown and probably underestimated. The diagnosis is essentially clinical, with histopathological confirmation in certain cases.

This disease is associated with complications, becoming debilitating and causing significant adverse consequences on women's health. In symptomatic patients, it may cause severe itching, chronic vulvar pain, dysuria, urinary changes, significant sexual dysfunction and dyspareunia. Significant changes may arise in vulvar architecture, including the coalescence of the labia minora, introitus' stenosis and may damage the clitoris with edema, phimosis or esmegmatic pseudocysts. Moreover, this pathology has conditions that predispose to infection and still carries the risk of malignancy. Thus, it appears that the consequences of the disease go beyond physical health, highlighting the psychological impact, which can be important.

The treatment leads to symptomatic relief in most patients, although its efficacy in preventing the long-term sequelae is unclear.

This review focuses on the complications of LE and its consequences, considering the therapy and how it can be effective for improvement or resolution. It is intended to emphasize the importance of early diagnosis, monitoring and treatment of this often forgotten disease, in order to improve the quality of life of these patients.

KEYWORDS

Lichen sclerosus; vulva; vulvar dermatosis; sexual dysfunction; dyspareunia; itching; vulvar cancer; chronic vulvar pain

III. INTRODUÇÃO

O **Líquen Escleroso (LE)** é uma doença epitelial de forte componente inflamatório. Apresenta um curso clínico crônico e progressivo, de natureza não neoplásica. Apesar de poder ser encontrado em qualquer parte do corpo, afeta a área genital externa em 85 a 95 % dos casos.^[1] Manifesta-se como lesões extra-genitais isoladas, em apenas em 6 %, sendo, neste caso, predominante no tronco.^[2]

Esta entidade foi descrita pela primeira vez em 1887, sendo considerada, nessa altura, uma variante do Líquen Plano (LP). Durante vários anos, foram usados numerosos termos para descrever e identificar a doença, como *lichen plan scléreux*, *kraurosis vulvae*, *leukoplakia*, *weissflecken dermatose*, *hypoplastic dystrophy*, *balanitis xerotica obliterans*, *lichen planus sclerosus et atrophicus*, até que, em 1976, a *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD) adotou formalmente a denominação “Líquen Escleroso”.^[3, 4] De notar que o termo “atrófico” desaparece intencionalmente da denominação, pois nem sempre a doença cursa com atrofia.^[5]

A ISSVD propôs uma redefinição da terminologia e classificação das dermatoses vulvares, que tem levado a uma melhor compreensão destas condições pela comunidade médica.^[4] Relativamente à classificação histológica das dermatoses vulvares (2006), o LE pertence às lesões de padrão liquenóide ou escleroso/homogeneização dérmica.^[6] Na classificação clínica dos distúrbios dermatológicos vulvares mais recente (2011), o Líquen Escleroso faz parte do diagnóstico diferencial de “Lesões Brancas” (máculas ou pápulas): Vitiligo, Hipopigmentação pós-inflamatória, Líquen Plano e outras doenças com liquenificação, Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN) e Carcinoma de Células Escamosas (CCE).^[7]

Existe uma associação estreita entre líquen plano e líquen escleroso, sendo que por vezes podem ser indistinguíveis. O LP é um distúrbio dermatológico que pode afetar a cavidade oral, a vulva, a vagina, o esófago, as escleróticas, etc. O LE também pode aparecer na mucosa jugal e na vagina, embora muito raramente; não atinge o cérvix. A relação entre LP e LE não é clara. Uma vez que as lesões vulvares provocadas por estas duas entidades podem ser muito semelhantes, o envolvimento vaginal em casos de LP pode ser útil na distinção. É possível que representem um contínuo, ao invés de duas entidades inteiramente separadas.^[3, 8]

A **prevalência** exata de LE é difícil de determinar. Os dados disponíveis são provavelmente subestimados, visto que estes doentes são observados por várias especialidades e pelo facto de poderem não referir os sintomas (por vergonha ou por serem assintomáticos). Para além disso, a lesão muitas vezes não é reconhecida pelos médicos.^[2] A incidência apresentada na literatura varia entre 1:300 e 1:1000.^[1] Na prática ginecológica, a prevalência de LE histologicamente confirmado é de 1,7 %.^[9] Parece ser mais comum na raça branca e apresenta uma distribuição bimodal típica, com um pico em crianças pré-púberes e outro em mulheres pós-menopáusicas (prevalência de 0,1 % e 54 %, respetivamente), sendo o sexo feminino largamente mais afetado que o sexo masculino, numa razão estimada de 6-10:1.^[1, 2, 10]

A **etiologia** do LE permanece desconhecida ou mal compreendida, mas as investigações sugerem uma origem multifatorial, com componentes genéticos, autoimunes e, eventualmente, hormonais e infecciosos.^[1-4, 10]

A existência de uma predisposição genética parece provável, visto que 12 % das mulheres afetadas apresentam história familiar de LE. Além disso, estudos imunogenéticos demonstraram uma associação significativa com o gene HLA DQ 7, bem como HLA DQ8 E DQ9, sugerindo que estes possam conferir suscetibilidade ao LE. Esta relação parece ser mais evidente em crianças.^[11]

Foi demonstrada uma forte associação entre LE e doenças autoimunes em adultos, particularmente do sexo feminino. Em 40 % das mulheres afetadas, observou-se um aumento do título de anticorpos contra as células tiroideias e contra as células gástricas parietais.^[4] A incidência de alopecia areata, vitiligo, anemia perniciosa, esclerodermia, psoríase, artrite reumatóide, tireotoxicose e hipertireoidismo, entre outros distúrbios autoimunes, está aumentada em doentes com LE e respetivos familiares em primeiro grau. Esta associação também foi comprovada em homens, mas em menor extensão.

A observação de que o LE é mais comum em estados fisiológicos de hipoestrogenismo, como a pré-puberdade e a pós-menopausa, sugere que as variações hormonais possam ter influência na etiologia desta dermatose. No entanto, o facto de a sintomatologia não se alterar com a menstruação, gravidez, contraceptivos orais ou terapia hormonal de reposição torna pouco provável a hipótese de que as anormalidades no metabolismo do estrogénio e da progesterona causem LE. A

diminuição dos níveis de dihidrotestosterona e o aumento dos níveis de testosterona livre encontrados nas doentes sugerem que a atividade da 5-alfa-redutase possa estar reduzida. Para além disso, verificou-se que a progressão da doença leva à perda da expressão de recetores androgénicos no tecido afetado, o que pode explicar a eficácia variável do tratamento tópico com testosterona.

O papel de uma possível etiologia infecciosa permanece por provar. Foram investigados vários agentes infecciosos, como o Papilomavírus Humano (HPV), o vírus da Hepatite C, o *Epstein-Barr* e a espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, não se tendo estabelecido a associação.

Vários estudos da literatura referem, ainda, os fatores locais. O fenómeno de Koebner, descrito como a ocorrência de lesões em áreas de pele lesionada ou traumatizada, constitui uma manifestação bem conhecida de LE. Foram descritos casos em doentes com joalheria genital, após cirurgia, trauma e instrumentação. A irritação da pele, como a causada pela dermatite de contacto, queimaduras solares, radioterapia e alteração do tecido conjuntivo podem contribuir para o aparecimento de LE.^[2]

Está a ser estudado o papel de alguns fármacos, tendo sido encontrada uma relação inversa entre a presença de LE vulvar e o uso de beta-bloqueadores e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Ainda assim, são necessários estudos adicionais.^[12]

O **diagnóstico** de LE é essencialmente clínico, através da anamnese e do exame físico. A confirmação histopatológica raramente é necessária. No entanto, em estádios precoces da doença, o diagnóstico pode ser difícil. A biópsia é recomendada na presença de suspeita de alteração neoplásica, LE extra-genital, áreas pigmentadas (de forma a excluir uma proliferação melanocítica anormal), ausência de resposta e/ou se for necessária terapia de segunda linha. Um exame histológico inespecífico não exclui LE, mas os achados histológicos clássicos confirmam o diagnóstico. O exame microbiológico não é requisitado por rotina, mas pode ser necessário para descartar a infeção por *Candida* ou *Herpes simplex*. A investigação imunológica é útil se estiverem presentes indícios clínicos de doença autoimune. Deve ser vigiada a função tiroideia, em particular, dada a elevada prevalência nestas doentes.^[13, 14]

Uma vez confirmado o diagnóstico e ainda que o LE não tenha cura, inicia-se o **tratamento**, que tem como principais objetivos o alívio sintomático e a prevenção da progressão da doença.

Há décadas atrás, começou por ser usada a testosterona tópica, que produzia efeitos androgénicos significativos, mas acabou por se provar não ser eficaz. Da mesma forma, a progesterona tópica não demonstrou benefício.^[1, 13]

Corticóides tópicos são o tratamento de escolha para o LE. Inicialmente, é recomendado aplicar pomada de propionato de clobetasol a 0.05 % (em Portugal, usa-se habitualmente Dermovate® pomada) diariamente, à noite, durante um mês, com moderação em áreas de epitélio esbranquiçado ou cicatricial. No segundo mês, a aplicação pode ser em dias alternados e, no mês seguinte, em dois dias consecutivos por semana, de forma a passar gradualmente para um regime de manutenção de uma a duas vezes por semana ou em SOS. Nos dias em que não sejam utilizados corticóides, as doentes devem ser incentivadas a usar emolientes. Este regime pode ser mantido de forma segura, de modo a controlar o LE, visto ser uma doença crónica. Ainda assim, a dose para controlo dos sintomas deve ser a mínima possível, num valor máximo de 60 g/ano. Baseado na resposta clínica e na preferência da doente, pode optar-se por um corticóide de potência média, como a pomada de Mometasona a 0,1 %.^[15]

Inibidores da calcineurina, como tacrolimus e pimecrolimus, também foram associados a uma boa resposta em casos de LE anogenital. No entanto, o perfil de segurança a longo prazo destes fármacos não está bem estabelecido. Pode existir um risco aumentado de neoplasia, nomeadamente de carcinoma de células escamosas, ao serem usados em lesões com potencial de malignização. Assim, não se usam habitualmente como tratamento de primeira linha.^[13]

Retinóides tópicos e sistémicos podem ser benéficos em caso de doença hipertrófica e hiperqueratótica. Porém, são teratogénicos e podem estar associados a reações locais.

Outras medidas de tratamento exploradas incluem ciclosporina, metotrexato, potássio para-aminobenzoato, calcitriol, antimaláricos, estanozolol, anti-histamínicos, como oxatomida, e vários antibióticos, que exigem estudos adicionais.

O tratamento cirúrgico, como a vulvectomy ou criocirurgia, não tem indicação em LE não complicado, estando reservado para os casos de malignidade ou sequelas pós-infecciosas.^[13]

A terapia fotodinâmica (ácido 5-aminolaevulínico com luz de árgon-laser) tem demonstrado benefício sintomático.^[3, 13]

Para além do tratamento específico, é importante realizar cuidados vulvares. Sabonetes ou detergentes fortes devem ser evitados e é essencial utilizar lubrificação adequada. Recomenda-se o uso de roupa interior 100 % de algodão.^[16]

Muitas mulheres apresentam doença avançada no momento do diagnóstico. A falta de consciência para o LE, em médicos e doentes, e a falha em examinar apropriadamente a pele genital podem levar a atrasos consideráveis no diagnóstico.^[17]

O LE está associado a várias complicações, sendo que a mais séria é a de malignização. Ainda que não seja considerada uma lesão pré-maligna, possui um risco aumentado de desenvolver VIN diferenciada, precursora de CCE. Para além do mais, surgem frequentemente alterações significativas da arquitetura vulvar. Assim sendo, depreende-se que as consequências da doença vão para além da saúde física, destacando-se o impacto psicológico.^[18]

Apesar de a vulva ser a estrutura genital feminina mais visível, é a que menos atenção tem recebido na literatura, sendo até considerada o “órgão pélvico esquecido”.^[19] A pele queratinizada e as superfícies mucocutâneas da vulva diferem da pele do resto do corpo em vários aspetos. Por exemplo, como o trato vulvovaginal contém proteínas e antigénios necessários à reprodução, esta área apresenta uma resposta imunológica muito própria.^[20]

É nestes conceitos que reside, em parte, a relevância do tema que me proponho desenvolver. Por outro lado, a importância desta dissertação prende-se com o facto de o LE ser uma doença debilitante, sub-diagnosticada, com repercussões negativas significativas na saúde da mulher, que pode ter uma melhoria na qualidade de vida se adequadamente diagnosticada e tratada. Ainda que possa afetar também o sexo masculino e atingir idades pediátricas, optei por focar a atenção deste trabalho apenas sobre o LE nas mulheres adultas.

a. Objetivo

Pretendo que esta revisão bibliográfica reúna informação sobre as complicações associadas ao líquen escleroso vulvar e respetivo impacto na saúde da mulher, tendo em conta o curso natural da doença e em que medida as armas terapêuticas disponíveis o influenciam. O objetivo primordial é reforçar a atenção e o conhecimento sobre esta patologia, frequentemente descurada.

b. Métodos

Para a realização deste artigo de revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas plataformas PubMed e *Web of Science*, com recolha de artigos científicos relevantes para o tema publicados entre o ano 2000 e o dia 31 de Janeiro de 2014. As palavras-chave utilizadas foram *vulvar dermatoses*, *lichen sclerosus*, em associação com *vulvar*, *women*, *epidemiology*, *pathogenesis*, *infection*, *quality of life*, *sexual disfunction*, *management*, *malignancy*, *squamous cell carcinoma*. A palavra “*lichen sclerosus*” sem filtros produziu 1787 citações.

IV. COMPLICAÇÕES DO LÍQUEN ESCLEROSO

O LE é uma lesão crónica, habitualmente progressiva, que pode apresentar-se com um padrão de avanços e remissões. Existem poucas publicações referentes ao seguimento a longo prazo. No entanto, sabe-se que o LE pode conduzir a várias complicações, como a infeção secundária, alterações significativas na arquitetura vulvar, dor crónica, malignização e problemas psicossociais, sexuais e de qualidade de vida.^[2, 21]

O estudo do impacto que o LE possa ter na saúde de cada mulher passa pela análise dos grandes grupos de complicações, as consequências de cada uma e a forma como se interligam em cada caso específico.

a. Infeção secundária

A infeção secundária é, provavelmente, a complicação mais frequente. O traumatismo mecânico repetido, a presença de soluções de continuidade cutâneas, bem como o uso continuado de corticóides predispõem a infeção bacteriana e, sobretudo, fúngica, sendo a *Candida albicans* o microrganismo mais frequentemente encontrado. Pode alterar o aspeto das lesões, pelo que deve ser tida em consideração, tanto na altura do diagnóstico como no tratamento.^[10, 21]

b. Alterações anatómicas

O LE, quando deixado evoluir sem tratamento, pode levar a alterações significativas na arquitetura vulvar.^[2, 16]

A superfície afetada pode variar de uma área única e de pequenas dimensões ao atingimento de toda a região vulvar, perineal e perianal. Pode estender-se para as pregas genitocrurais, nádegas e coxas. Os locais tipicamente envolvidos são os sulcos interlabiais, os pequenos e grandes lábios, o clítoris e o prepúcio, as regiões perineal e perianal, dando lugar à característica “figura em oito” (8) ou “em fechadura”. Em geral, não existe

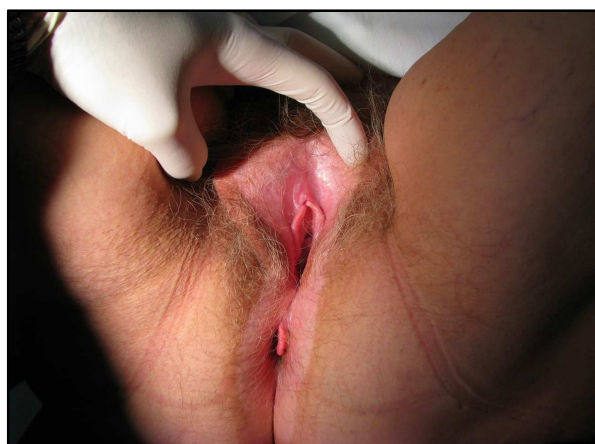


Figura 1 – Líquen Escleroso “figura em oito” ou “em fechadura”

Imagem cedida pelo Dr. Pedro Vieira-Baptista, fotografada sob autorização da doente

envolvimento da mucosa vaginal (Fig. 1).

O LE vulvar, habitualmente, começa em volta do prepúcio, com um eritema inespecífico, ligeiramente elevado e bem demarcado, que progride para os pequenos lábios, vestíbulo e regiões perineal e perianal. O edema pode ser proeminente.

A fragilidade é uma característica marcante do LE, manifestando-se em erosões, púrpura, equimoses, fissuração e ulceração (Fig. 2, 3 e 4). Esta é especialmente comum entre o clítoris e a uretra, no sulco interlabial e na base da fossa navicular. A laceração durante o ato sexual ou exame físico é comum (Fig. 2).



Figura 2 – Líquen Escleroso Laceração; aspecto brilhante; perda dos pequenos lábios



Figura 3 – Líquen Escleroso Hemorragias subepiteliais; apagamento dos pequenos lábios

Imagens cedidas pela Dr.^a Cláudia Marques, fotografadas sob autorização das doentes

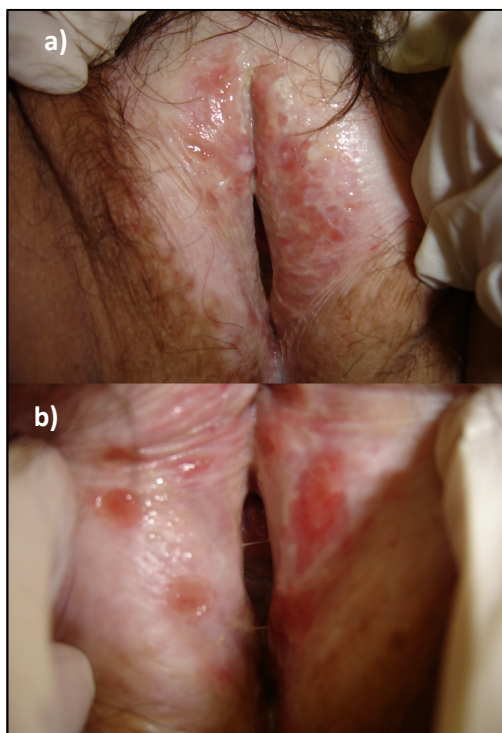


Figura 4 –Líquen Escleroso a) hipopigmentação e hiperqueratose; b) pormenor das áreas de erosão e úlcera

As lesões típicas são pápulas brancas, tipo porcelana, e placas com hiperqueratose (Fig. 4). A área afetada evolui para uma lesão hipopigmentada, seca, acabando por se tornar atrófica na maior parte dos casos. O aspeto enrugado, brilhante ou encerado resultante é muito sugestivo (Fig. 5).



Figura 5 – Líquen Escleroso Fimose do clítoris; craurose vulvar

Imagens cedidas pela Dr.^a Cláudia Marques, fotografadas sob autorização das doentes



Figura 6 – Líquen Escleroso Fimose do clítoris; fissuração e descamação com atingimento perianal

O LE cursa frequentemente com um processo cicatricial que pode provocar perda completa dos pequenos lábios e fimose do clítoris (Fig. 6 e 7). As aderências do prepúcio podem levar ao aparecimento de pseudoquistos esmegmáticos. Pode surgir fusão tecidual ao longo da linha média, dando origem a transtornos na micção (Fig. 8). Pode ocorrer estenose severa do intróito com interferência ou até impossibilidade de coito (Fig. 7).



Figura 7 – Líquen Escleroso Enclausuramento do clítoris; apagamento dos pequenos lábios; estenose; fusão na linha média; eritema e hiperpigmentação

Imagem cedida pela Dr.^a Cláudia Marques, fotografadas sob autorização da doente



Figura 8 – Líquen Escleroso Fusão da linha média; aspecto brilhante; estenose do intróito

Imagens cedidas pelo Dr. Pedro Vieira-Baptista, fotografadas sob autorização da doente

A inflamação crónica pode conduzir ao aparecimento de melanose vulvar. A lentiginose genital apresenta-se frequentemente com máculas de cor escura (preto/castanho), com pigmentação variada e bordos irregulares. As lesões pigmentadas vulvares associadas ao LE são quase sempre benignas, mas o limiar para realização de biópsia deve ser baixo.

O prurido é o principal sintoma, que pode variar de moderado e intermitente a intenso, constante e intratável, chegando a ser suficientemente severo para perturbar o sono. O ato de coçar subsequente pode levar a hemorragia subepitelial e sobreposição de líquen simples crónico. O ardor é também muito frequente, bem como a dispareunia. Dor e disúria podem ser consequências das erosões e fissuras, que surgem espontaneamente ou após trauma físico.^[2, 16]

Até agora, não existe nenhum sistema de estadiamento clínico estabelecido e validade que indique a probabilidade de LE, avalie os sintomas ou a resposta ao tratamento, bem como o risco de progressão da doença.^[17]

A gravidade da doença nem sempre se correlaciona com a severidade dos sintomas.^[4] É importante lembrar que o LE pode ser assintomático, em 39 % dos casos, apresentando-se como um achado incidental no exame físico.^[1, 2]

Raramente, as doentes recorrem ao atendimento médico por notarem alterações pigmentares ou anatómicas.^[19]

c. Problemas psicossociais, sexuais e qualidade de vida

Os dados disponíveis acerca do efeito do LE na QV e na atividade sexual são limitados. Como já vimos, as doentes apresentam frequentemente uma história de prurido, dor, desconforto ou outros sintomas como disúria e dispareunia. As dermatoses vulvares podem afetar o condicionamento físico da mulher, restringir a atividade física e afetar as atividades simples do quotidiano, como andar, sentar, relaxar e dormir. O contacto com a pele vulvar fragilizada pode provocar dor, como por exemplo a fricção com a roupa ou o uso de tampões. O bem-estar psicológico, psicosexual e social pode sofrer um impacto negativo, como o comprovam os vários sítios de informação e grupos de apoio disponíveis na Internet (Tabela 1).^[22, 23]

Tabela 1 - Alguns sítios de informação e apoio disponíveis na Internet (adaptado) ^[3]

| |
|--|
| www.lichensclerosus.org www.dermis.net www.vulvarhealth.org www.dermnetnz.org |
|--|

Qualidade de vida (QV) é um termo comum, amplo e subjetivo, que transporta um sentido global de bem-estar, incluindo aspetos de felicidade e satisfação com a vida como um todo. O conceito de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS), a nível individual, inclui a perceção de saúde física e mental e tudo o que se relacione com elas, incluindo risco de saúde, estado funcional, suporte social e estatuto socioeconómico. O QVRS está a ser cada vez mais aceite como um conceito mensurável, tornando possível demonstrar cientificamente o impacto da saúde na qualidade de vida.^[24]

Os **sintomas que interferem com a QV** constituem um grave problema em mulheres com LE. Ocorrem vários graus de sofrimento, dor, desconforto, ardor e prurido, que levam frequentemente a distúrbios do sono.^{[25] [23]} Para além disso, a zona vulvar é muito suscetível à irritação física e/ou química. A fricção que ocorre quando a pele toca em variados materiais, como a roupa, cama, cadeiras ou pensos higiénicos, pode ser extremamente incomodativa e interferir de forma significativa no dia-a-dia. Para além do mais, a pele da vulva é sensível e pode reagir a irritantes e potenciais alergénios encontrados em muitos dos produtos usados para a higiene feminina, como toalhetas, *sprays* e proteções sanitárias. Lavagens em excesso com estes produtos podem provocar dermatite de contacto, que por sua vez exacerba a dermatose de base.^[23]

Um estudo holandês avaliou de que forma o índice QVRS de mulheres com LE difere daquelas afetadas com outras patologias dermatológicas, bem como da população em geral, com base em três questionários (Skindex-29, SF-12 e EQ-5D). Demonstrou que uma elevada carga da doença está associada a um QVRS severamente diminuído. O número de sintomas referido foi significativamente maior em grupos com um pior QVRS, o que indica que, mesmo não conseguindo curar o LE, resolver um ou mais sintomas pode levar a uma melhoria do QVRS. Quanto maior o atraso na obtenção de cuidados médicos, maior a carga da doença e mais baixo o QVRS, o que

ênfatiza a importância do diagnóstico precoce e do tratamento atempado. Por último, verificou-se que a carga da doença relativa a LE, comparativamente a outras doenças de pele, é extremamente alta e que o QVRS das mulheres afetadas é mais baixo que o da população holandesa em geral.^[18]

As doenças inflamatórias da vulva podem originar alterações sensoriais, como **dor vulvar crónica**. Frequentemente, a doente permanece sintomática, mesmo após melhoria objetiva ou resolução completa das lesões da pele causadas pelo LE.^[13]

A ISSVD define vulvodinia como desconforto vulvar, muitas vezes descrito como ardor, que ocorre na ausência de achados visíveis ou doença neurológica clinicamente identificável.^[26] Sendo um diagnóstico de exclusão, uma síndrome de dor sem causa identificável, não podemos associar a vulvodinia ao LE, mas este provoca um tipo de dor com características e impacto semelhantes.

As mulheres com dor vulvar crónica apresentam níveis significativamente mais elevados de *distress* relativo a atividades sexuais do que mulheres sem dor. Cerca de um terço (1/3) refere sentir-se permanentemente apreensiva e insatisfeita em relação à sua vida sexual ou estar continuamente infeliz na sua relação. A dor vulvar, só por si, bem como as dificuldades sexuais que implica, parece interferir nos sentimentos de felicidade do casal.^[27] Para além disso, uma das principais consequências da vivência com dor vulvar crónica parece ser a sensação de perda de feminilidade, de autoestima e de capacidade de usufruir da sexualidade, ou seja, perda de identidade sexual. Isto leva frequentemente a receio de novas relações ou impede o contacto sexual em relações já existentes, muitas vezes de forma a evitar a dor ou o seu agravamento.^[28] Assim, esta pode interferir com a intimidade, resultar numa disfunção social generalizada e levar a alterações significativas na sua vida diária.^[28, 29]

A dor neuropática não responde aos corticóides tópicos, pelo que o tratamento deve ser direcionado para a erradicação da sensibilização neuronal. A pomada de lidocaína é recomendada inicialmente. Para os casos refratários, pode acrescentar-se medicação oral de controlo da dor, como antidepressivos tricíclicos ou gabapentina/pregabalina.^[13]

Uma alta proporção de mulheres de todas as idades referiu que o LE desencadeou **problemas sexuais** significativos, devido à inflamação contínua, às alterações anatómicas e às cicatrizes de doença ativa de longa data.^[2, 16]

As doentes sentem-se desconfortáveis na sua intimidade e em mostrar o seu corpo, devido às alterações anatómicas associadas à doença. A culpa e a inquietação acerca da sexualidade e o receio de desapontar o parceiro aumentaram, na mesma percepção em que a espontaneidade e o sentirem-se desejadas desapareceram. Consequentemente, o entendimento e a empatia entre os parceiros diminuíram, sendo que muitos deles não compreendem o problema ou o impacto da doença. O desconforto e a dor associados ao coito, bem como a capacidade de conseguir uma relação sexual com penetração são pontos críticos para as mulheres afetadas, que frequentemente se afastam de relações íntimas por medo de rejeição.^[23]

As dificuldades sexuais em mulheres com LE vulvar podem ser atribuídas a três grandes causas de dispareunia. Primeiro, a pele está sensível e delicada, rasga facilmente e pode provocar dispareunia superficial. Segundo, o receio da dor diminui quer a excitação, quer a lubrificação e provoca a contração dos músculos pélvicos (vaginismo), o que subsequentemente resulta em dispareunia. Por último, as alterações anatómicas da vulva podem fazer com que o coito se torne doloroso ou, raramente, causar dificuldade em atingir o orgasmo.^[22]

Foram identificados como fatores de risco para dispareunia associada ao LE a idade aquando do diagnóstico, a menopausa, a presença de dor vulvar não relacionada com a atividade sexual, a doença sintomática com agravamento pelo consumo de determinados alimentos, a incontinência urinária, o facto de nunca terem sido utilizados contraceptivos orais, a tireoidectomia, a histerectomia, a ausência de eritema vulvar e a estenose do intróito.^[30]

Ainda assim, o impacto do LE na vida sexual depende da gravidade da doença (estenoses, erosões, úlceras, etc.). Num pequeno estudo de quarenta e cinco mulheres afetadas, os problemas mais frequentemente encontrados foram dispareunia e diminuição da frequência das relações sexuais. Mais de metade referiu alterações da capacidade de atingir o orgasmo e cerca de 38 % das mulheres considera que a relação com os seus parceiros foi afetada, sendo frequentes as preocupações sobre a transmissão da doença.^[3, 23]

Um estudo caso-controlo com duzentas e quinze doentes demonstrou que o LE tem uma influência considerável na QV e na sexualidade, o que provoca *distress* significativo. As doentes que tiveram um maior impacto na QV tiveram, também, um pior desempenho sexual. Este estudo não demonstrou diferenças significativas entre o impacto do LE e o de outras patologias dermatológicas.^[22]

O **atraso na procura de atendimento médico** é comum, seja por constrangimento, seja por preocupação sobre possíveis causas infecciosas ou malignas para os seus sintomas. Existe uma marcada falta de compreensão relativa à anatomia vulvar, que se revela na prática clínica pela variedade de terminologia usada pelas mulheres para descrever o local onde pode estar o problema. Frequentemente, as doentes não se autoexaminam.^[19, 23] É frequente, também, a falta de consciência sobre os problemas vulvares, tanto entre as doentes como entre a população em geral e os profissionais de saúde, estando presente a perceção global e enviesada de que a única causa para o prurido é a infeção por *Candida*.

Esta demora é recorrentemente agravada quando as mulheres se automedicam, por exemplo com anti-histamínicos para o prurido ou antifúngicos para a candidose. O uso de produtos de venda livre para cuidados da pele é igualmente comum. Este conjunto de fatores pode contribuir para o aumento dos danos, duração e gravidade dos sintomas.

O intervalo entre o início dos sintomas o momento em que é obtido o seu alívio varia entre cinco a dez anos. Assim, percebe-se que o impacto de viver com esta condição por um longo período de tempo, até obter um diagnóstico definitivo e um plano de tratamento, pode ser imenso.^[23]

Em Portugal, um estudo recente revelou que, à data do diagnóstico, os sintomas tinham duração média de 6,3 anos, sendo que a maioria das doentes apresentava queixas com duração igual ou superior a um ano. Estes dados refletem um atraso considerável na procura de cuidados médicos.^[31]

É importante ressaltar que os estudos realizados são, na sua maioria, limitados pelo pequeno número de doentes e pela falta de grupo controlo, pelo que os dados que nos transmitem devem ser avaliados com cautela. De qualquer forma, todos apontam na mesma direção.

d. Malignização

Existem dois mecanismos carcinogênicos distintos, um dependente e outro independente do papilomavírus humano, sendo que apenas este último está relacionado com o LE. O mais comum é a via independente do HPV, que está relacionado com 80 % dos CCEs.^[32]

A incidência de cancro vulvar aumenta em função da idade, de 2/100.000 para 25/100.000 após os 75 anos de idade. Esta é uma consideração importante ao avaliar a população mais idosa. O risco poderá ser superior se o aspeto da lesão vulvar for de hiperplasia. Assim, a idade e a hiperplasia epitelial são consideradas fatores de risco independentes. A via prevista de carcinogénese implicaria LE, VIN e, por último, carcinoma.^[33, 34]

O CCE associado ao LE ocorre apenas na doença anogenital. O risco estimado de uma mulher com LE desenvolver CCE invasivo varia entre 4 e 6 %. Parece ser um risco relativamente baixo, no entanto, cerca de 60 % das peças histológicas de doentes com CCE apresentam LE. Esta patologia pode atuar como fator precipitante e/ou promotor da carcinogénese por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos.^[3, 13]

Foram encontradas alterações moleculares pró-carcinogénicas, não relacionadas com a infeção por HPV, que podem explicar o potencial maligno do LE.^[35] Destas alterações, destacam-se a mutação no gene TP53, hipermetilação genética precoce, aumento dos níveis de expressão de osteopontinas, entre outros.^[36-39]

Mais recentemente, concluiu-se que a VIN é a lesão precursora direta do CCE. A VIN do tipo diferenciada é encontrada adjacente a CCE em 80 % das vezes. Considera-se que é uma lesão sub-diagnosticada: por um lado por ser difícil de reconhecer e, por outro, devido à curta duração da sua fase intraepitelial. Ainda assim, este é, por vezes, encontrado como uma lesão solitária. Atualmente, admite-se que a VIN diferenciada se possa desenvolver a partir do LE. É possível que de todas as lesões que foram diagnosticadas como LE no passado, uma parte possa, presentemente, ser diagnosticada como VIN diferenciada.^[32, 40]

LE que apresente histologia de disqueratose e paraqueratose, hiperplasia e atipia pode ser considerado de elevado risco de transformação neoplásica. O reconhecimento de LE em risco de desenvolvimento de CCE iria ajudar enormemente a selecionar os doentes que precisam de seguimento apertado. O reconhecimento de

VIN diferenciada é igualmente importante, dado o elevado potencial maligno e o facto de o seu tratamento diferir do LE (médico vs. cirúrgico, respetivamente).^[32, 40]



Figura 9 – Carcinoma ulcerativo da vulva, num contexto de LE

*Imagem cedida pelo Dr. Pedro Vieira-Baptista,
fotografada sob autorização da doente*

O LE também foi associado a outros tipos de neoplasia maligna, como carcinoma verrucoso e, em menor grau, melanoma, carcinoma de células basais e carcinoma de células de Merckell.^[3, 34, 41]

A ligação verificada entre LE e múltiplos carcinomas demonstra a evidência de um nexo de causalidade entre as duas condições e a necessidade de seguimento a longo prazo. No entanto, o LE não pode ser considerado pré-neoplásico.^[33, 34, 42]

e. Condições associadas

As mulheres com LE podem ter outras comorbilidades associadas, nomeadamente urinárias, intestinais e relacionadas com a dor, em maior frequência do que a população geral. Foram encontradas altas taxas de incontinência urinária de esforço, obstipação, síndrome do intestino irritável, disfunção tiroideia, fibromialgia, distúrbios da junção temporomandibular e dor vulvar.^[25] Outro estudo verificou que as mulheres com LE apresentam maiores taxas de bexiga hiperativa e incontinência urinária comparativamente a doentes com outras dermatoses vulvares e a controlos saudáveis. Neste estudo, não se verificaram índices aumentados de obstipação.^[43]

Os médicos devem estar cientes destas doenças associadas e considerá-las na avaliação das doentes.^[25]

f. Considerações obstétricas

Durante a gravidez, ocorrem vários distúrbios dermatológicos, podendo ou não estar relacionados diretamente com a mesma. Apesar de a incidência de LE na gravidez ser desconhecida, existem casos descritos. Um pequeno estudo de oito mulheres, que engravidaram aquando do aparecimento de sintomas de LE, revelou que a maioria considerou que a doença não se modificou durante a gestação. Três afirmaram que melhorou, sendo que apenas uma considerou que houve uma piora da doença após três gestações. Duas referiram que o LE afetou o parto, sendo que uma delas foi submetida a cesariana, necessária pelo LE. Assim, verificamos que a maioria não teve problemas durante a gravidez ou interferência com a via de parto.^[3, 44]

Os riscos e os benefícios de uma dose alta de corticóide tópico durante a gravidez devem ser ponderados. Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a teratogenicidade dos corticóides de aplicação tópica, incluindo o clobetasol, em mulheres grávidas, pelo que devem ser usados com precaução.^[3]

V. PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

O LE é uma condição não curável, mas, se adequadamente tratado, os sintomas e as complicações associadas podem melhorar de forma significativa.^[45]

Corticoterapia tópica de potência elevada tem sido o tratamento de primeira linha.^[46] A resposta a este tipo de tratamento revelou-se eficaz na melhoria de sintomas, sendo que algumas doentes tiveram resolução sintomática total. Relativamente às lesões dermatológicas, na maioria dos casos existe resposta parcial e, por vezes, completa, com restauro da textura e coloração normal da pele e reversão das alterações histológicas.^[46, 47] Ainda assim, permanecem reservas sobre a segurança a longo prazo, apesar da escassez de efeitos adversos observados em mulheres com LE vulvar.^[46, 48] Doses elevadas e por períodos prolongados aumentam a probabilidade de efeitos secundários, como as infeções (anteriormente referidas), hipopigmentação, irritação cutânea e atrofia.^[21, 46]

Alguns estudos sugerem que corticóides de potência mais baixa podem ser uma alternativa, com eficácia semelhante mas um melhor perfil de segurança e tolerabilidade. No entanto, serão necessários estudos adicionais.^[15, 46] A triamcinolona, um corticóide de potência média, parece ser eficaz na redução ou resolução de sintomas como dispareunia, ardor, prurido e dor vulvar. Apesar de ainda não existir em Portugal, a triamcinolona poderá ser uma alternativa viável e mais segura a longo prazo aos corticóides de alta potência.^[49]

Inibidores tópicos da calcineurina permanecem agentes de segunda linha, para os casos em que a corticoterapia tópica não resolveu os sintomas ou naqueles em que o seu uso se associou a efeitos adversos.^[46]

Um ensaio duplamente cego comparativo entre clobetasol e pimecrolimus demonstrou que o índice FSDS (relativo ao *distress* sexual) diminuiu com ambos. Sob tratamento com propionato de clobetasol a 0,05 %, o índice FSDS pôde ser reduzido de 29 pré-tratamento para 15 pós-tratamento, e com creme de pimecrolimus a 1 % de 27 pré-tratamento para 21 pós-tratamento.^[45]

A terapia fotodinâmica para o LE vulvar pode ser uma alternativa terapêutica, sem efeitos adversos graves, ainda que possam surgir problemas de lubrificação. Este tratamento não parece ter um efeito terapêutico significativo sobre a função sexual,

mas pode diminuir a severidade dos sintomas depressivos em mulheres pós-menopáusicas.^[50]

Doentes com malignidade associada ao LE, bem como aquelas que precisem de correção cirúrgica de restrições funcionais ou processos cicatriciais podem beneficiar de uma intervenção cirúrgica com preservação tecidual.^[46] Se a cirurgia estiver indicada, muitas mulheres podem ser tratadas com sucesso com procedimentos limitados, como a divisão de aderências com laser ou o procedimento de Fenton (perineotomia mediana). No entanto, a informação sobre o tratamento cirúrgico para o LE é limitada. Quando a cirurgia é restrita a casos selecionados, o número de doentes que beneficia é elevado, ainda que uma pequena proporção continue a ter problemas. O tratamento posterior com corticóides tópicos e dilatadores, especialmente para procedimentos que envolvam alargamento de estenose do intróito, é essencial para prevenção de recorrência e fenómeno de Koebner subsequente.^[51]

Aproximadamente 96 % das doentes respondem aos corticóides inicialmente, mas dados sugerem que possa haver uma grande taxa de recidiva, se não for feita terapia de manutenção a longo prazo.^[46] Existem dúvidas quanto à terapia de manutenção a ser usada para obter um controlo eficaz dos sintomas. Diversos estudos recomendam regimes de tratamento diário individualizado, com corticóides tópicos de baixa potência. Um estudo prospetivo de doentes tratados com creme de betametasona a 0,1 % diariamente por um mês, seguido de terapia de manutenção com creme hidratante uma vez por dia, demonstrou que a manutenção a longo prazo com este é eficaz na manutenção do alívio sintomático induzido pela corticoterapia tópica, sendo seguro e de baixo custo.^[52]

No caso de ausência de resposta à terapêutica, é essencial verificar a adesão à mesma. Muitas doentes são idosas, com dificuldades de visão e mobilidade limitada, tornando a aplicação regular de agentes tópicos na área afetada difícil. Para além disso, os avisos de segurança do medicamento podem alarmar e, por isso, fazer com que aquele não seja utilizado conforme indicado. Segundo, é importante confirmar o diagnóstico de LE e perceber se não houve desenvolvimento de alergia de contacto à medicação ou aparecimento de outra condição sobreposta. Por último, o LE pode ter sido adequadamente tratado, mas a doente desenvolver uma alteração sensorial secundária, que pode ser confundida com falha terapêutica.^[16]

São sugeridas duas consultas de seguimento após a consulta inicial, uma aos três meses, para determinar a resposta à terapêutica e assegurar que a doente está a usar o corticóide apropriadamente, e outra aos seis, para garantir que esta está confiante no tratamento e discutir algum problema que possa existir, antes de voltar aos cuidados primários. Caso permaneçam em tratamento com um corticóide, são recomendadas consultas anuais.

Devem ser dadas instruções por escrito às doentes para que sejam vigilantes da sua condição, especialmente dado que o seguimento em locais de atendimento primário muitas vezes não é feito adequadamente. Por exemplo, é importante que estejam atentas a áreas de eritema bem definido, ulceração ou aparecimento de nova lesão e referenciá-lo de imediato ao clínico.

As biópsias devem ser realizadas sempre que indicado, particularmente se existir evidência clínica de espessamento tecidual localizado ou hiperqueratose. O seguimento de longo prazo em clínicas especializadas é indicado para doentes com LE genital associado a sintomatologia grave e persistente, espessamento localizado da pele, história de VIN ou CCE.^[13, 34]

O seguimento em clínicas especializadas não impede a transformação neoplásica, mas aumenta a deteção precoce.^[34] O atendimento numa clínica especializada foi associado a um aumento na QV, embora os índices de ansiedade e de depressão se tenham mantido inalterados.^[53]

Muita da evidência disponível da relação entre o LE e o CCE é baseada em estudos retrospectivos. O risco nunca foi definido para doença tratada vs. não tratada ou não reconhecida, ou em relação a quanto tempo a doença esteve presente. As pesquisas sugerem que as mulheres que recebam tratamento adequado, associado a vigilância regular, apresentam menor risco de desenvolver cancro. É esperado que a deteção mais precoce, a introdução de corticoterapia tópica potente, o uso mais frequente de biópsia em lesões suspeitas, a melhor apreciação da natureza desta condição e o tratamento contribuam para reduzir o risco de carcinoma vulvar em mulheres com LE.^[34] Por outro lado, o tratamento apropriado do LE melhora as dificuldades sexuais, embora não necessariamente as resolva, visto que as mulheres afetadas continuam a ter disfunção sexual significativa.^[1, 2, 45] Isto pode dever-se ao facto de que o tratamento resolve apenas o LE ativo, sem atuar sobre as cicatrizes e as alterações de arquitetura vulvar já instaladas.^[45]

VI. CONCLUSÃO

Ao terminar esta dissertação, considero que o objetivo a que me propus ao realizar este trabalho foi cumprido.

Percebi que prestar cuidados médicos a mulheres com patologia vulvar pode ser, frequentemente, desafiante e consumidor de tempo para o profissional, de forma a assegurar a educação das doentes e o seguimento adequado. Estas condições podem ser difíceis de avaliar, porque nem sempre respondem ao tratamento, e a melhoria pode levar algum tempo. Em certas situações, a doença pode ser particularmente difícil de controlar, como naquelas com liquenificação persistente e hiperplasia no exame histológico.

Um dos principais ensinamentos que adquiri, é que tratar otimamente o LE vai muito além do alívio sintomático, ultrapassando os limites da patologia orgânica. Muitas doentes tornar-se-ão assintomáticas no início do tratamento, mas é necessário fazê-las perceber que não o devem abandonar e os cuidados que devem manter. Estas deverão ser participantes ativas no controlo da doença. Por isso, devem ser encorajadas a examinar a própria vulva, a estar atentas a quaisquer mudanças. No entanto, isto pode ser difícil ou até impossível para as mulheres com mais idade e/ou comorbilidades, sendo que a inspeção cuidadosa da genitália externa e interna é recomendada em todas as consultas ginecológicas, particularmente nas mulheres pós-menopáusicas.

Em suma, o LE pode provocar um *distress* notável e de grande impacto. O desconforto contínuo numa parte do corpo para muitas delas considerada privada, e sobre a qual a falta de informação e os medos subjacentes são comuns, poderá ter um efeito profundo sobre o humor, a vida social, a função sexual e relações íntimas, afetando a qualidade de vida.

Como tal, é essencial uma boa relação médico-doente, baseada na confiança, no sentido de permitir que as doentes sejam capazes de expressar as suas dúvidas sobre a sexualidade sem constrangimentos. Alguns casos podem beneficiar de referência a um terapeuta sexual, psicólogo ou psiquiatra. Torna-se essencial a empatia que permita a transmissão de informação adequada e assegure a adesão ao tratamento.

É necessário ter consideração especial pelas doentes em fase pós-menopáusica, já que nesta fase pode haver, adicionalmente, alterações significativas na vida da mulher.

É necessário que, no futuro, se realizem ensaios clínicos que ajudem a delinear a gestão específica neste caso.

Apesar de muitas serem tratadas e seguidas em consultas especializadas, é muito provável que em algum ponto do curso da sua doença tenham recorrido aos cuidados primários. Para além disso, os casos não complicados não requerem referência a um especialista. Tendo em conta a importância do diagnóstico precoce nesta patologia, devemos estar preparados para a reconhecer. Assim, considero relevante a abordagem deste tema na fase de ensino-aprendizagem em que me encontro, de modo a, no mínimo, despertar a consciência dos colegas que me rodeiam para este tipo de patologias, escassamente abordadas durante os anos de estudo.

Para as mulheres afetadas é essencial que ginecologistas, dermatologistas, clínicos gerais, patologistas e cirurgiões tenham um conhecimento sólido da patologia e não hesitem em cooperar se necessário.

A mensagem final vai, no fundo, de encontro ao que nos foi transmitido durante o percurso académico nesta instituição: a necessidade premente de ter relativamente ao doente uma visão holística, biopsicossocial e associada à maior humanidade possível.

VII. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Nos registos fotográficos incluídos neste documento encontra-se salvaguardada a impossibilidade de identificação dos sujeitos.

VIII. LISTA DE ABREVIATURAS

LE – Líquen Escleroso

LP – Líquen Plano

VIN – Neoplasia Intraepitelial Vulvar

CCE – Carcinoma de Células Escamosas

HPV- Papilomavírus Humano

QV - Qualidade de Vida

QVRS – Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

IX. AGRADECIMENTOS

Quero agradecer à Dr.^a Cláudia Marques pela orientação e pela disponibilidade no desenvolvimento deste trabalho, em particular pela receptividade e compreensão que sempre demonstrou e por todas as palavras de carinho e incentivo.

Um agradecimento especial ao Dr. Pedro Vieira Baptista, por toda a paciência, pela constante presença e disponibilidade, pelas suas proveitosas orientações e preciosa ajuda durante todas as fases de realização desta dissertação.

X. REFERÊNCIAS

1. Perez-Lopez, F.R., et al., *EMAS clinical guide: Vulvar lichen sclerosus in peri and postmenopausal women*. Maturitas, 2013.
2. Fistarol, S.K. and P.H. Itin, *Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update*. Am J Clin Dermatol, 2013. **14**(1): p. 27-47.
3. Smith, Y.R. and H.K. Haefner, *Vulvar lichen sclerosus : pathophysiology and treatment*. Am J Clin Dermatol, 2004. **5**(2): p. 105-25.
4. Funaro, D., *Lichen sclerosus: a review and practical approach*. Dermatol Ther, 2004. **17**(1): p. 28-37.
5. Saunders, N.A. and H.K. Haefner, *Vulvar lichen sclerosus in the elderly: pathophysiology and treatment update*. Drugs Aging, 2009. **26**(10): p. 803-12.
6. Lynch, P.J., et al., *2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates*. J Reprod Med, 2007. **52**(1): p. 3-9.
7. Lynch, P.J., et al., *2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis*. J Low Genit Tract Dis, 2012. **16**(4): p. 339-44.
8. Zendell, K. and L. Edwards, *Lichen sclerosus with vaginal involvement: report of 2 cases and review of the literature*. JAMA Dermatol, 2013. **149**(10): p. 1199-202.
9. Goldstein, A.T., et al., *Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice*. J Reprod Med, 2005. **50**(7): p. 477-80.
10. Tasker, G.L. and F. Wojnarowska, *Lichen sclerosus*. Clin Exp Dermatol, 2003. **28**(2): p. 128-33.
11. Sherman, V., et al., *The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. **24**(9): p. 1031-4.
12. Baldo, M., I. Ali, and F. Wojnarowska, *The contribution of drugs to lichen sclerosus*. Clin Exp Dermatol, 2014. **39**(2): p. 234.
13. Neill, S.M., et al., *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010*. Br J Dermatol, 2010. **163**(4): p. 672-82.
14. Birenbaum, D.L. and R.C. Young, *High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus*. J Reprod Med, 2007. **52**(1): p. 28-30.

15. Virgili, A., et al., *Mometasone fuoroate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a study of efficacy and safety on a large cohort of patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013.
16. Thorstensen, K.A. and D.L. Birenbaum, *Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus*. J Midwifery Womens Health, 2012. 57(3): p. 260-75.
17. Gunthert, A.R., et al., *Clinical scoring system for vulvar lichen sclerosus*. J Sex Med, 2012. 9(9): p. 2342-50.
18. Lansdorp, C.A., et al., *Quality of life in Dutch women with lichen sclerosus*. Br J Dermatol, 2013. 168(4): p. 787-93.
19. Noller, K.L., *Vulva: the forgotten pelvic organ*. Obstet Gynecol, 2004. 104(5 Pt 1): p. 913-4.
20. Burrows, L.J., H.A. Shaw, and A.T. Goldstein, *The vulvar dermatoses*. J Sex Med, 2008. 5(2): p. 276-83.
21. Baptista PV, D.S., Freitas D, Costa AR, Beires J, *Líquen escleroso: revisão da literatura*. Acta Obstet Ginecol Port, 2007. 1: p. 30-41.
22. Van de Nieuwenhof, H.P., et al., *The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning*. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2010. 31(4): p. 279-84.
23. Lawton, S. and S. Littlewood, *Vulval skin conditions: disease activity and quality of life*. J Low Genit Tract Dis, 2013. 17(2): p. 117-24.
24. Taylor, V.R., *Measuring Healthy Days - Population Assessment of Health-Related Quality of Life*, U.S.D.O.H.A.H. SERVICES, Editor. 2000, Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, Georgia.
25. Berger, M.B., et al., *Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus*. J Low Genit Tract Dis, 2012. 16(3): p. 285-9.
26. Practice, A.C.o.G., *ACOG Committee Opinion: Number 345, October 2006: vulvodynia*. Obstet Gynecol, 2006. 108(4): p. 1049-52.
27. Sargeant, H.A. and F.V. O'Callaghan, *The impact of chronic vulval pain on quality of life and psychosocial well-being*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2007. 47(3): p. 235-9.
28. Marriott, C. and A.R. Thompson, *Managing threats to femininity: Personal and interpersonal experience of living with vulval pain*. Psychology & Health, 2008. 23(2): p. 243-258.

29. Ponte, M., et al., *Effects of vulvodynia on quality of life*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(1): p. 70-6.
30. Baptista PV, e.a., *On The Interference Of Lichen Sclerosus and Lichen Planus With Sexual Function And How To Minimize It*. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2013. **17**(6).
31. Tavares, E.P., Joana; Gonçalves, J. C. A.; Teixeira, José; Martins, César; Aranha, João, *Líquen escleroso da vulva - revisão de 208 casos*. Revista da SPVD, 2012. **70**(1): p. 81-89.
32. van de Nieuwenhof, H.P., et al., *Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma*. Mod Pathol, 2011. **24**(2): p. 297-305.
33. Doyen, J., et al., *Vulvar skin disorders throughout lifetime: about some representative dermatoses*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 595286.
34. Jones, R.W., et al., *Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(5): p. 496 e1-3.
35. Gutierrez-Pascual, M., F.J. Vicente-Martin, and J.L. Lopez-Estebarez, *Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma*. Actas Dermosifiliogr, 2012. **103**(1): p. 21-8.
36. Rolfe, K.J., et al., *TP53 mutations in vulval lichen sclerosus adjacent to squamous cell carcinoma of the vulva*. Br J Cancer, 2003. **89**(12): p. 2249-53.
37. Guerrero-Setas, D., et al., *Differential gene hypermethylation in genital lichen sclerosus and cancer: a comparative study*. Histopathology, 2013. **63**(5): p. 659-669.
38. Wu, Z., et al., *Increased osteopontin expression is associated with progression from vulvar precancerous lesions to vulvar squamous cell carcinoma*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(3): p. 637-44.
39. Carlson, B.C., et al., *Protein markers of malignant potential in penile and vulvar lichen sclerosus*. J Urol, 2013. **190**(2): p. 399-406.
40. Del Pino, M., L. Rodriguez-Carunchio, and J. Ordi, *Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma*. Histopathology, 2013. **62**(1): p. 161-75.
41. Wang, S.H., et al., *Genital verrucous carcinoma is associated with lichen sclerosus: a retrospective study and review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. **24**(7): p. 815-9.

42. Weyers, W., *Hypertrophic Lichen Sclerosus With Dyskeratosis and Parakeratosis- A Common Presentation of Vulvar Lichen Sclerosus Not Associated With a Significant Risk of Malignancy*. American Journal of Dermatopathology, 2013. 35(7): p. 713-721.
43. Berger, M.B.S., CW; Menees, SB; Haefner, HK, *Pelvic Floor Dysfunction in Women with Vulvar Lichen Sclerosus as Compared to Other Vulvar Disorders and Healthy Controls*. ISSVD 2013 Abstracts, 2013.
44. Haefner, H.K.P., Mark D.; Barclay, Mel L.; Selvaggi, Suzanne M., *Lichen Sclerosus in Pregnancy: Presentation of Two Cases*. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2001. 3(4): p. 260-263.
45. Burrows, L.J., A. Creasey, and A.T. Goldstein, *The treatment of vulvar lichen sclerosis and female sexual dysfunction*. J Sex Med, 2011. 8(1): p. 219-22.
46. Brodrick, B., Z.R. Belkin, and A.T. Goldstein, *Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosis: facts and controversies*. Clin Dermatol, 2013. 31(6): p. 780-6.
47. Cooper, S.M., et al., *Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis?* Arch Dermatol, 2004. 140(6): p. 702-6.
48. Bradford, J. and G. Fischer, *Long-term management of vulval lichen sclerosis in adult women*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2010. 50(2): p. 148-52.
49. LeFevre, C., et al., *Management of lichen sclerosis with triamcinolone ointment: effectiveness in reduction of patient symptom scores*. J Low Genit Tract Dis, 2011. 15(3): p. 205-9.
50. Skrzypulec, V., et al., *Sexual functions and depressive symptoms after photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women from the Upper Silesian Region of Poland*. J Sex Med, 2009. 6(12): p. 3395-400.
51. Gurumurthy, M., et al., *The surgical management of complications of vulval lichen sclerosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. 162(1): p. 79-82.
52. Simonart, T., M. Lahaye, and J.M. Simonart, *Vulvar lichen sclerosis: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease*. Menopause, 2008. 15(1): p. 74-7.
53. Hickey, S. and H. Bell, *Quality of life in the vulvar clinic: a pilot study*. J Low Genit Tract Dis, 2010. 14(3): p. 225-9.